

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	21-228	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
The paraventricular thalamus provides a polysynaptic brake on limbic CRF neurons to sex-dependently blunt binge alcohol drinking and avoidance behavior in mice. マウスで視床室傍核は脳辺縁系 CRF 神経細胞に対して性依存性の多量アルコール摂取と回避行動につながる多シナプス性阻害をもたらす			
<b>執筆者</b>			
Levine OB, Skelly MJ, Miller JD, Rivera-Irizarry JK, Rowson SA, DiBerto JF, Rinker JA, Thiele TE, Kash TL, Pleil KE.			
<b>掲載誌</b>			
Nat Commun. 2021; 12(1):5080. doi: 10.1038/s41467-021-25368-y.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 AUD、分界条床核、視床房室核、性差、feedforward			34426574
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール(Alc)使用障害(AUD)は、不安障害などの他の神経精神疾患を高い頻度で伴い、これらの併存症に対する感受性は男性と比べて女性で高い。また、女性では最初の Alc 使用から多量飲酒への移行が男性よりも迅速に起こる。Alc 感受性での性差は、初期飲酒で働いている機序が疾患罹患性に関与していることを示唆している。一方、女性の多量飲酒を調節している機序や Alc 関連行動の性差、その結果としての疾患脆弱性は良く分かっていない。副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)を合成する分界条床核(BNST)神経細胞は、多量 Alc 摂取と不安を引き起こす。AUD や不安行動に関連している視床房室核(PVT)と BNST は接続しており、視床と BNST との機能的接続は男性より女性で密度が高い。これらのことから、PVT-BNST 投射が BNST 神経細胞の調節を介して性依存性行動に関与している可能性がある。この点について本研究は検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b> 雌性(FM)および雄性(MM)C57BL/6J マウスを使用し、神経細胞で CRF を発現するマウスを作成した。Alc は暗期飲酒法(DID)で投与した。回避行動はオープンフィールド試験で、不安様行動は高架十字迷路で評価した。マウスから PVT と BNST を含んだ脳切片を調製して、免疫組織化学法と <i>ex vivo</i> 脳切片電気生理学法で解析した。化学遺伝学手法による PVT の活性化には刺激性 Gq-DREADD を、阻害には抑制性 Gi-KORD を使用して行った。BNST への興奮性入力神経走行は逆行性神経トレーシングで解析した。</p> <p><b>結果:</b> 本研究で、FM は MM より多量の Alc を摂取し、高い BNST<sup>CRF</sup>神経細胞基礎興奮性とシナプス興奮性を示した。PVT から BNST<sup>CRF</sup>へのシナプス入力はほとんどが VGLUT2+[グルタミン酸作動性神経マーカー]であり、BNST<sup>CRF</sup>に直接的にグルタミン酸を遊離し、BNST<sup>CRF</sup>を中間神経細胞を介して最終的に阻害を生じる。この多シナプス性 PVT<sup>VGLUT2</sup>-BNST<sup>CRF</sup>回路は、MM より FM で活発であった。PVT<sup>BNST</sup>[BNST に投射する PVT 神経細胞]投射の化学遺伝学手法による阻害で FM でのみ多量 Alc 摂取が促進されたが、一方、PVT<sup>BNST</sup>投射の活性化は両性で回避行動を低下した。多量 Alc 摂取の反復で、PVT<sup>BNST</sup>神経細胞自体の機能変化なしに、MM PVT-BNST<sup>CRF</sup>興奮性シナプスで FM 様表現型を生じた。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、FM は MM より著しい多量飲酒行動を示し、BNST<sup>CRF</sup>神経細胞は MM マウスより FM で持続性に活性化されていて、増大した興奮性シナプス入力を受けていること、また、両性で PVT は BNST へ興奮性入力を投射しており、これは MM より FM でより活動的であることを示した。また、本研究は、複雑な予測制御(feedforward)阻害性 PVT<sup>VGLUT2</sup>-BNST<sup>CRF</sup>回路について記述し、PVT<sup>VGLUT2</sup>-BNST<sup>CRF</sup>回路はその機能や行動規範、Alc 誘導可塑性で性依存的である。</p>			